

## МИКРОБИОМ ПОЛОСТИ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

ЛЫЗИКОВА Ю.А.

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 79-85.

## MICROBIOME OF THE UTERINE CAVITY IN FEMALE PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

LYZIKOVA Y.A.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):79-85.

### Резюме.

Цель – изучить микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом и пациенток группы сравнения с помощью метода секвенирования 16spPHK.

Материал и методы. Обследовано 128 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу вошли: 91 (71,09%) пациентка с иммуногистохимическими признаками хронического эндометрита, 37 (28,91%) женщин с нормальным эндометрием составили группу сравнения. Микробиом полости матки исследован с помощью метода секвенирования 16spPHK.

Результаты. Путем секвенирования участков гена 16spPHK определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89%) пациенток без хронического эндометрита и у 82 (90,11%) пациенток основной группы ( $p=0,72$ ). У большинства пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ( $\chi^2=29,11$ ,  $p<0,001$ ), в основной группе у 45 (52,75%) определено сочетание четырех и более микроорганизмов ( $\chi^2=21,21$ ,  $p<0,001$ ). Статистически значимо чаще в составе микробиома полости матки у пациенток с хроническим эндометритом определяются *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.* и *Porphyromonas spp.* Наиболее часто у пациенток основной группы определялась *Prevotella spp.* – у 23 (25,27%) пациенток, в группе сравнения данный микроорганизм выделен у 1 (2,70%) женщины ( $\chi^2=7,83$ ,  $p=0,006$ ). В составе микробиома полости матки у 75 (82,42%) женщин с хроническим эндометритом и у 13 (35,14%) пациенток группы сравнения присутствуют микроорганизмы, не выявленные методом ПЦР в цервикальном канале ( $\chi^2=30,33$ ,  $p<0,001$ ).

Закключение. Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом представлен большим разнообразием видов микроорганизмов и их сочетаний, формирующих в полости матки уникальный биоценоз, определить который можно с помощью метода секвенирования 16spPHK.

Ключевые слова: хронический эндометрит, секвенирование 16spPHK, микробиом, биоценоз, *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

### Abstract.

Objectives. To study the microbiome of the uterine cavity in female patients with chronic endometritis and patients in the comparison group using the 16srRNA sequencing method.

Material and methods. 128 patients of the reproductive age were examined. The study group included 91 (71.09%) patients with immunohistochemical signs of chronic endometritis, the comparison group was composed of 37 (28.91%) women with normal endometrium. The microbiome of the uterine cavity was investigated with the help of the 16srRNA sequencing method.

Results. By sequencing the 16srRNA gene regions, the genetic material of microorganisms in the uterine cavity was determined in 34 (91.89%) patients without chronic endometritis and in 82 (90.11%) patients of the study group ( $p=0.72$ ). In the majority of patients in the comparison group, one type of microorganisms was isolated ( $\chi^2=29.11$ ,  $p<0.001$ ), the combination of four or more microorganisms was identified in 45 (52.75%) patients of the study group, ( $\chi^2=21.21$ ,

$p < 0.001$ ). *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Porphyromonas spp.* were found statistically significantly more often in the microbiome of the uterine cavity in patients with chronic endometritis. Most often, *Prevotella spp.* was detected in female patients of the study group – in 23 (25.27%) patients, in the comparison group this microorganism was isolated in 1 (2.70%) woman ( $\chi^2 = 7.83$ ,  $p = 0.006$ ).

The microbiome of the uterine cavity in 75 (82.42%) women with chronic endometritis and in 13 (35.14%) patients of the comparison group contained microorganisms not detected by PCR in the cervical canal ( $\chi^2 = 30.33$ ,  $p < 0.001$ ).

Conclusions. The microbiome of the uterine cavity in patients with chronic endometritis is represented by a wide variety of types of microorganisms and their combinations, forming a unique biocenosis in the uterine cavity, that can be determined by means of the 16srRNA sequencing method.

Key words: chronic endometritis, 16srRNA sequencing, microbiome, biocenosis, *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

Изучение микробиома полости матки и ее влияние на успешность имплантации являются предметом исследований последних лет [1-5]. Однако большая часть работ, описывающих микробиом репродуктивного тракта, основана на культуральных методах диагностики. Культурально-зависимая характеристика микробных сообществ связана с ограничениями, поскольку среди выявляемых микроорганизмов доминируют быстрорастущие аэробные виды, оставляя незамеченными редкие виды, требующие определенных условий культивирования [6].

Вместо оценки присутствия определенного вида бактерий при культуральном исследовании, ампликонное секвенирование гипервариабельной 16S области рибосомной РНК позволяет идентифицировать все виды микроорганизмов, присутствующих в образце. Метагеномно-молекулярный подход секвенирования 16spРНК позволяет получить более полное представление, отражающее разнообразие и относительное обилие микробиома. Метод не является количественным, однако дает возможность провести видовую идентификацию микробных сообществ. Использование метода диагностики с помощью секвенирования фрагмента гена 16spРНК позволило обнаруживать микробиом с низкой биомассой, что перевернуло представление о том, что матка действительно может быть нестерильным органом [6].

В нескольких исследованиях был изучен предполагаемый микробиом эндометрия через секвенирование 16spРНК, и в каждом из этих исследований было отмечено присутствие микроорганизмов в его составе [7-9].

При исследовании микробиома эндометрия всегда должна проводиться его сравнительная оценка с микробиомом влагалища, поскольку до настоящего времени доминирует теория, что

колонизация верхних отделов репродуктивного тракта осуществляется исключительно восходящим путем [10]. В большинстве работ по данной тематике количество пациенток в выборке не превышает 40 человек, что значительно влияет на статистические результаты. Кроме этого, все имеющиеся в литературе работы касаются, прежде всего, патологических состояний – привычного невынашивания, неудач вспомогательных репродуктивных технологий, хронического эндометрита, при этом отсутствует сравнение с пациентками без этой патологии. При сравнении результатов необходимо учитывать, что материал, полученный при оперативном лечении доброкачественных новообразований органов малого таза, не может считаться подходящим для оценки понятия «нормального» микробиома [11].

Поэтому актуальными являются исследования микробиома полости матки с помощью метода секвенирования 16spРНК у пациенток с хроническим эндометритом и у пациенток группы сравнения.

## Материал и методы

Обследованы 128 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу включены 91 (71,09%) пациентка с иммуногистохимическими признаками хронического эндометрита, 37 (28,91%) женщин с нормальным эндометрием составили группу сравнения. В группы исследования включены пациентки репродуктивного возраста, а поскольку данный период длится от 18 до 49 лет, предварительно проводилось согласование сравниваемых групп (основной и группы сравнения) по показателям возрастной структуры. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, информированное согласие

пациентки, результаты иммуногистохимического и морфологического исследования эндометрия. Критерии исключения: беременность, злокачественные новообразования, нарушение жирового обмена 2-3 степени, прием гормональных препаратов, терапия кортикостероидами, тромбофилии, сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, ВИЧ-инфекция, низкая комплаентность.

Микробиом полости матки исследован с помощью метода секвенирования 16spРНК.

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Для иммуногистохимического исследования эндометрия использованы первичные, готовые к использованию моноклональные мышиные антитела к CD56 (Diagnostic Biosystems, США), Estrogen receptor (ER) (Diagnostic Biosystems, США), Progesterone receptor (PR) (Diagnostic Biosystems, США), FoxP3 (Diagnostic Biosystems, США), CD138 (Diagnostic Biosystems, США).

Для проведения молекулярно-генетического анализа, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа использовали реагенты фирмы «ThermoScientific» (США). Амплификацию проводили с помощью амплификатора «PalmCycler» фирмы «CorbettResearch» (Австралия). Использован метод секвенирования по Сэнгеру. Электрофоретическое разделение продуктов секвенирующей реакции проводили с помощью генетического анализатора ABI PRISM 310 «Applied Biosystems» (США, анализ полученных результатов проводили с использованием программного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 этой же фирмы. Полученные данные о нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>) [12, 13].

Для оценки дисбиотических изменений влагалища использован набор реагентов «Фемофлор» «ДНК-Технология» (Российская Федерация), использована комплектация «Фемофлор 16».

Для оценки статистической значимости долей применялся тест хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Для корреляционного анализа использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rS, Spearman R). Критическим для отклонения нулевой гипотезы принималось значение  $p=0,05$ . Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета STATISTICA 10.0.

## Результаты и обсуждение

Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89%) пациенток без хронического эндометрита и у 82 (90,11%) пациенток основной группы ( $p=0,72$ ). Таким образом, у большинства пациенток обеих групп эндометрий не является стерильным.

Среди пациенток с хроническим эндометритом один вид микроорганизмов в полости матки выделен у 14 (15,38%), два вида – у 11 (12,09%), три вида – у 12 (13,19%). У 45 (47,25%) пациенток основной группы определено сочетание четырех и более видов микроорганизмов в полости матки. У большинства – 26 (70,27%) пациенток группы сравнения определен один вид микроорганизмов в эндометрии. Среди пациенток с нормальным эндометрием у 5 (13,51%) определено сочетание двух видов микроорганизмов, у 2 (5,41%) – сочетание трех, у 1 (2,70%) – сочетание более четырех видов бактерий.

Таким образом, у большинства – 26 (70,27%) пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ( $\chi^2=29,11$ ,  $p<0,001$ ), у 45 (52,75%) пациенток с хроническим эндометритом выделено четыре и более видов микроорганизмов ( $\chi^2=21,21$ ,  $p<0,001$ ).

Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом отличается большим разнообразием, в его составе определялся 41 вид микроорганизмов в различных комбинациях. У пациенток группы сравнения эндометрий также нестерильный, однако в составе микробима выявлено 17 видов микроорганизмов. В таблице 1 указана частота определения различных видов микроорганизмов в эндометрии пациенток обеих групп.

При сравнении частоты обнаружения различных видов микроорганизмов в составе микробиома полости матки выявлено, что статистически значимо чаще в его составе у пациенток с хроническим эндометритом определяются *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.* и *Porphyromonas spp.* Наиболее часто у пациенток основной группы определялась *Prevotella spp.* – у 23 (25,27%) пациенток, в группе сравнения данный микроорганизм выделен у 1 (2,70%) женщины ( $\chi^2=7,83$ ,  $p=0,006$ ).

В основной группе корреляционные связи средней силы отмечены у пациенток

Таблица 1 – Частота выявления видов микроорганизмов у пациенток обеих групп

Вид микроорганизма	Основная группа n (%), N=91	Группа сравнения n (%), N=37	$\chi^2$ , p
Acidaminococcus	3 (3,31%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,636
Acinetobacter	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,640
Aerococcus spp.	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,640
Alicyclobacillus spp.	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,640
Anaerococcus spp.	3 (3,31%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,636
Atopobium spp.	12 (13,91%)	2 (5,41%)	$\chi^2=0,93$ , p=0,333
Bacteroides spp.	12 (13,91%)	-	$\chi^2=3,94$ , p=0,047
Burkholderia spp.	3 (3,31%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,636
Campylobacter spp.	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,640
Capnocytophaga	4 (4,40%)	-	$\chi^2=0,54$ , p=0,462
Clostridium spp.	7 (7,69%)	-	$\chi^2=1,71$ , p=0,191
Corynebacterium spp.	20 (21,98%)	2 (5,41%)	$\chi^2=3,98$ , p=0,046
Dialister spp.	21 (23,08%)	1 (2,70%)	$\chi^2=6,31$ , p=0,012
Enterobacter	2 (2,20%)	-	$\chi^2=0,02$ , p=0,902
Enterococcus spp.	14 (15,38%)	2 (5,41%)	$\chi^2=1,57$ , p=0,210
Escherichia coli	3 (3,31%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,636
Eubacterium spp.	12 (13,19%)	-	$\chi^2=3,94$ , p=0,047
Fusobacterium spp.	15 (16,48%)	4 (10,81%)	$\chi^2=0,25$ , p=0,617
Gardnerella vaginalis	2 (2,20%)	-	$\chi^2=0,02$ , p=0,902
Globicatella spp.	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,640
Klebsiella spp.	-	1 (2,70%)	$\chi^2=0,22$ , p=0,640
Lachnobacterium spp.	4 (4,40%)	-	$\chi^2=0,54$ , p=0,462
Lactobacillus spp.	65 (71,43%)	20 (54,05%)	$\chi^2=2,82$ , p=0,092
Leptotrichia spp.	18 (19,78%)	-	$\chi^2=6,96$ , p=0,008
Megasphaera spp.	9 (9,89%)	2 (5,41%)	$\chi^2=0,22$ , p=0,636
Mobiluncus	2 (2,20%)	2 (5,41%)	$\chi^2=0,15$ , p=0,700
Morganella spp.	6 (6,59%)	-	$\chi^2=0,15$ , p=0,700
Morgnella morganii	2 (2,20%)	-	$\chi^2=0,02$ , p=0,902
Mycoplasma spp.	6 (6,59%)	3 (8,11%)	$\chi^2=1,30$ , p=0,254
Odoribacter spp.	6 (6,59%)	1 (2,70%)	$\chi^2=0,20$ , p=0,653
Parabacteroides spp.	7 (7,69%)	-	$\chi^2=1,71$ , p=0,191
Peptoniphilus spp.	1 (1,10%)	1 (2,70%)	$\chi^2=0,02$ , p=0,902
Peptostreptococcus spp.	2 (2,20%)	2 (5,41%)	$\chi^2=0,15$ , p=0,700
Porphyromonas spp.	19 (20,88%)	-	$\chi^2=7,50$ , p=0,006
Prevotella spp.	23 (25,27%)	1 (2,70%)	$\chi^2=7,83$ , p=0,006
Pseudomonas	2 (2,20%)	-	$\chi^2=0,02$ , p=0,902
Sneathia spp.	3 (3,30%)	-	$\chi^2=0,22$ , p=0,636
Staphylococcus spp.	23 (25,27%)	10 (27,03%)	$\chi^2=0,00$ , p=0,986
Streptococcus spp.	16 (17,58%)	7 (18,92%)	$\chi^2=0,01$ , p=0,939
Ureaplasma spp.	5 (5,49%)	-	$\chi^2=0,91$ , p=0,341
Veilonella spp.	7 (7,69%)	1 (2,70%)	$\chi^2=0,43$ , p=0,512

основной группы между *Odoribacter spp.* и *Morgnella morganii* ( $R=0,563$ ), *Acidaminococcus* и *Acinetobacter* ( $R=0,570$ ), сильная корреляционная связь отмечена между *Campylobacter spp.* и *Eubacterium spp.* ( $R=0,702$ ) ( $p<0,05$ ).

Корреляционные связи средней силы от-

мечены у пациенток группы сравнения между *Staphylococcus spp.* и *Fusobacterium spp.* ( $R=0,572$ ), *Dialister spp.* и *Megasphaera spp.* ( $R=0,697$ ), *Dialister spp.* и *Corynebacterium spp.* ( $R=0,697$ ), *Dialister spp.* и *Peptostreptococcus spp.* ( $R=0,697$ ), *Megasphaera spp.* и *Peptoniphilus spp.*

( $R=0,697$ ), *Megasphaera* spp. и *Klebsiella* ( $R=0,697$ ), *Veilonella* spp. и *Megasphaera* spp. ( $R=0,697$ ), *Veilonella* spp. и *Corynebacterium* spp. ( $R=0,697$ ), *Veilonella* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ( $R=0,697$ ), *Corynebacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ( $R=0,697$ ), *Corynebacterium* spp. и *Klebsiella* ( $R=0,697$ ), *Dialister* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ( $R=0,697$ ), *Peptoniphilus* spp. и *Megasphaera* spp. ( $R=0,697$ ), *Peptoniphilus* spp. и *Corynebacterium* spp. ( $R=0,697$ ,  $p<0,05$ ).

Интерес представляют полученные данные не только о составе микробиома полости матки у пациенток с хроническим эндометритом, но и группы сравнения. Так, в литературных источниках указывается, что у здоровых пациенток микробиом в основном представлен лактобактериями [14]. По результатам проведенного исследования не выявлено статистически значимых различий при сравнении частоты обнаружения *Lactobacillus* spp. у пациенток основной групп и группы сравнения.

У всех обследованных пациенток изучался микробный состав половых путей методом ПЦР. В составе микробиома полости матки у 75 (82,42%) женщин с хроническим эндометритом и у 13 (35,14%) пациенток группы сравнения присутствуют микроорганизмы, не выявленные методом ПЦР в цервикальном канале ( $\chi^2=30,33$ ,  $p<0,001$ ). Следует отметить, что в повседневной практике этиотропную терапию воспалительных процессов полости матки принято назначать, основываясь на данных исследования материала из цервикального канала.

Полученные данные о несоответствии микроорганизмов в цервикальном канале и в полости матки совпадают с данными других авторов [15]. Однако в данном исследовании был использован культуральный метод исследования.

В то же время, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии контаминации проб из полости матки материалом из влагалища при трансцервикальном заборе материала, что могло бы повлиять на интерпретацию результатов.

Необходимо отметить, что у 90,11% пациенток с хроническим эндометритом и у 91,89% пациенток группы сравнения полость матки не является стерильной. Полученные данные отличаются от результатов, полученных нами ранее при исследовании этиологии хронического эндометрита с помощью культурального метода. В данном исследовании микроорганизмы в полости

матки статистически значимо чаще выявлялись у пациенток с хроническим эндометритом – в 62,00% случаях, по сравнению с 15,00% в группе сравнения ( $\chi^2=12,63$ ,  $p=0,001$ ) [16].

Таким образом, при использовании метода секвенирования 16spPHK установлено, что полость матки не является стерильной у пациенток обеих групп, а у пациенток с хроническим эндометритом характеризуется присутствием генетического материала 41 вида микроорганизмов и их сочетаний.

## Заключение

Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом представлен большим разнообразием видов микроорганизмов и их сочетаний, формирующих в полости матки уникальный биоценоз. В составе микробиома полости матки у пациенток с хроническим воспалительным процессом полости матки преобладают трудно культивируемые микроорганизмы, что может привести к неправильной интерпретации при использовании культурального метода исследования.

Эндометрий пациенток группы сравнения также не является стерильным, однако представлен меньшим количеством видов микроорганизмов, у большинства пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов.

Выявление возбудителей хронического эндометрита в материале из цервикального канала ведет к ошибкам в трактовке этиологии воспаления эндометрия и нерациональной этиотропной терапии, значимо снижая эффективность лечения.

С помощью метода секвенирования 16spPHK можно определить уникальный микробиом полости матки пациенток с хроническим эндометритом для определения этиологического фактора воспаления и его вклада в реализацию вторичных изменений.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета (№ госрегистрации 20164462 от 05.12.2016).

**Financing.** The study was sponsored by the Innovation Fund of the Gomel Regional Executive Committee (State Registration No. 20164462 of 05.12.2016).

## Литература

- Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015 May. – Vol. 212, N 5. – P. 611.
- Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure / I. Moreno [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016 Dec. – Vol. 215, N 6. – P. 684–703.
- Macpherson, A. J. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system / A. J. Macpherson, M. G. de Agüero, S. C. Ganai-Vonarburg // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017 Aug. – Vol. 17, N 8. – P. 508–517.
- A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M. E. Perez-Munoz [et al.] // *Microbiome.* – 2017 Apr. – Vol. 5, N 1. – P. 48.
- Women and their microbes: the unexpected friendship / J. A. Younes [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2017 Jan. – Vol. 26, N 1. – P. 16–32.
- How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium / M. Benner [et al.] // *Hum. Repro. Update.* – 2018 Jul. – Vol. 24, N 4. – P. 393–415.
- Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / R. L. Fang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2016 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 1581–1592.
- Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J. M. Franasiak [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016 Jan. – Vol. 33, N 1. – P. 129–136.
- Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gen / X. Tao [et al.] // *Human Microbiome J.* – 2017. – Vol. 3, N 1. – P. 15–21.
- Современные представления о микробиоте в гинекологии / Г. И. Табеева [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 2. – С. 38–44.
- Микробиом верхних отделов женской репродуктивной системы / В. В. Барина [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 3. – С. 12–17.
- Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16pPHK / Ю. А. Лызикова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2018. – № 4. – С. 24–30.
- Определение видового состава микробных сообществ в образцах различных тканей человека с использованием технологии фрагментного анализа ДНК / Е. В. Воропаев [и др.] // *Лаборатор. диагностика. Восточ. Европа.* – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 488–496.
- Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008 Mar. – Vol. 89, N 3. – P. 677–684.
- Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure / I. Moreno [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016 Dec. – Vol. 215, N 6. – P. 684–703.
- Лызикова, Ю. А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия / Ю. А. Лызикова // *Вестн. Смолен. гос. мед. акад.* – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 122–127.

Поступила 03.07.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

## References

- Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May;212(5):611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043
- Moreno I, Codoñer F, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):684–703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
- Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017 Aug;17(8):508–517. doi: 10.1038/nri.2017.58
- Perez-Munoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017 Apr;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4
- Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.* 2018 Jan;26(1):16–32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008
- Benner M, Ferwerda G, Joosten I, van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum Reprod Update.* 2018 Jul;24(4):393–415. doi: 10.1093/humupd/dmy012
- Fang R-L, Chen L-X, Shu W-S, Yao S-Z, Wang S-W, Chen Y-Q. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res.* 2016 Mar;8(3):1581–92.
- Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Jan;33(1):129–36. doi: 10.1007/s10815-015-0614-z
- Tao X, Franasiak JM, Zhan Y, Scott RT, Rajchel J, Bedardb J, et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gen. *Human Microbiome J.* 2017;3(1):15–21. doi: 10.1016/j.humic.2017.01.004
- Tabeeva GI, Dumanovskaia MR, Chernukha GE, Pripitnevich TV. Modern concepts of microbiota in gynecology. *Akusherstvo Ginekologiya.* 2020;(2):38–44. (In Russ.)
- Barinova VV, Kuznetcova NB, Bushtyreva IO, Sokolova

- КМ, Polev DE, Dudurich VV. Microbiome of the upper divisions of the female reproductive system. *Akusherstvo Ginekologiya*. 2020;(3):12-7.
12. Lyzikova IuA, Osipkina OV, Ziatkov AA, Rubanik NN. Results of identification of microorganisms in the uterine cavity using the method of sequencing the 16rRNA gene fragment. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2018;(4):24-30. (In Russ.)
13. Voropaev EV, Osipkina OV, Baranov OIu, Ziatkov AA, Shaforost AS, Platoshkin EN, i dr. Determination of the species composition of microbial communities in samples of various human tissues using DNA fragment analysis technology. *Laborator Diagnostika Vostoch Evropa*. 2018;7(4):488-96. (In Russ.)
14. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliari N, Resta L, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):677-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
15. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
16. Lyzikova IuA. Choice of tactics for the treatment of chronic endometritis based on immunohistochemical and microbiological studies of the endometrium. *Vestn Smolen Gos Med Akad*. 2019;18(2):122-7. (In Russ.)

Submitted 03.07.2020

Accepted 11.12.2020

#### Сведения об авторах:

Лызикова Ю.А. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П, Гомельский государственный медицинский университет,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>.

#### Information about authors:

*Lyzikova Yu.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Gomel State Medical University,*  
*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П. E-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by) – Лызикова Юлия Анатольевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 246000, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Obstetrics & Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by) – Yuliya A. Lyzikova.